

Method for producing a coenzyme q10/ γ -cyclodextrin complex**Publication number:** JP2003520827T**Publication date:** 2003-07-08**Inventor:****Applicant:****Classification:**






- international: **A61K47/48; C08B37/00; A61K47/48; C08B37/00;**
(IPC1-7): A61K31/122; A61K7/00; A61K47/40;
A61K47/48; A61P3/04; A61P9/00; A61P39/06;
A61P43/00; C07C46/10; C07C50/28

- european: A61K47/48W18B; C08B37/00M2B2; Y01N2/00

Application number: JP20010554713T 20010111

Priority number(s): DE20001003493 20000127; WO2001EP00305
20010111

Also published as:

 WO0154730 (A1)
 US6861447 (B2)
 US2003012774 (A1)
 EP1263470 (A0)
 DE10003493 (A1)

more >>

Report a data error he

Abstract not available for JP2003520827T

Abstract of corresponding document: **US2003012774**

The invention relates to a method for producing a coenzyme Q10/gamma-cyclodextrin complex. Said method is characterized in that a mixture of gamma-cyclodextrin and coenzyme Q10 is treated by homogenisation and inputting energy.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-520827
(P2003-520827A)

(43) 公表日 平成15年7月8日(2003.7.8)

(51) IntCl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 K 31/122 7/00 47/40 47/48		A 6 1 K 31/122 7/00 47/40 47/48	4 C 0 7 6 C 4 C 0 8 3 J 4 C 2 0 6 4 H 0 0 6
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 13 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-554713(P2001-554713)
(86) (22) 出願日 平成13年1月11日(2001.1.11)
(85) 翻訳文提出日 平成14年7月24日(2002.7.24)
(86) 国際出願番号 PCT/EP01/00305
(87) 国際公開番号 WO01/054730
(87) 国際公開日 平成13年8月2日(2001.8.2)
(31) 優先権主張番号 100 03 493. 4
(32) 優先日 平成12年1月27日(2000.1.27)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), CA, JP, KR, US

(71) 出願人 ワツカー・ケミー ゲゼルシャフト ミツト ベシユレンクテル ハフツング
Wacker-Chemie GmbH
ドイツ連邦共和国 ミュンヘン ハンス・ザイデループラッツ 4
(72) 発明者 ヤン クリー
ドイツ連邦共和国 ガルヒンク/アルツレルヒエンシュトラッセ 14
(72) 発明者 イェンス モルデンハウアー
ドイツ連邦共和国 ブルクハウゼン フォン・バイヤーシュトラッセ 14
(74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 補酵素Q10/γ-シクロデキストリン複合体の製造方法

(57) 【要約】

本発明は、補酵素Q10/γ-シクロデキストリン複合体の製造方法に関する。この方法は、γ-シクロデキストリンおよび補酵素Q10の混合物を、ホモジナイズおよびエネルギー入力によって処理することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 γ -シクロデキストリン／補酵素Q10複合体の製造方法において、 γ -シクロデキストリンと補酵素Q10との混合物を、ホモジナイズおよびエネルギー入力によって処理することを特徴とする、 γ -シクロデキストリン／補酵素Q10複合体の製造方法。

【請求項2】 γ -シクロデキストリンと補酵素Q10との水性混合物を用いる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 混合物が、 γ -シクロデキストリン濃度 10～30質量%を含有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 補酵素Q10と γ -シクロデキストリンとの質量比が1：3.5～1：100である、請求項1から3までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】 超音波装置、ボールミル、ウルトラターラックス、高圧式ホモジナイザーまたはホモジナイズのための他の常用の装置を用いてホモジナイズをおこなう、請求項1から4までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】 エネルギー入力を、ホモジナイズ前かまたはホモジナイズ中に、 γ -シクロデキストリンと補酵素Q10との混合物を加熱することによっておこなう、請求項1から5までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】 さらに、エネルギー入力を、同時にホモジナイズを生じる装置によっておこなう、請求項1から6までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】 ホモジナイズおよびエネルギー入力を、ボールミルを使用することによって同時におこなう、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 ホモジナイズを、10～80℃の温度でおこなう、請求項1から8までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】 方法に費やす時間が1～60分である、請求項1から9までのいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、補酵素Q10/ γ -シクロデキストリン複合体を製造するための方法に関する。

【0002】

シクロデキストリンは、6、7または8 α (1~4) -結合による無水グルコース単位から構成されている環状オリゴ糖類である。例えば、酵素的なデンプン糖化によって製造された α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンまたは γ -シクロデキストリンは、その疎水性の空洞の直径によって区別され、かつ多くの親油性物質を含有するのに適している。

【0003】

補酵素Q10 (ユビキノン) は、ミトコンドリアの電子伝達の際に重要な役割担う内細胞性 (endozellulaere) 成分である。補酵素Q10が、細胞の呼吸鎖を改善し、ミトコンドリア膜を強化することは久しく公知であり、補酵素Q10は心臓疾患の治療に使用される。同様に、補酵素Q10はフリーラジカル捕捉剤として作用する。さらに、補酵素Q10は、変性性疾患の治療にも使用される。また、補酵素Q10は、生体中のエネルギー放出を改善する。これらの性質は、スポーツ選手のための製剤の製造および体重減少のための“ダイエット用サプリメント”産業において利用される。さらに、補酵素Q10は、種々の化粧品の有効成分である。

【0004】

補酵素Q10は、脂溶性物質の一つである。これは、黄色がかった粉末であり、かつ空気中で不安定である。これは極めて乏しい水溶性を有する。 γ -シクロデキストリンを含有する製剤は、空気安定性かつ光安定性であり、かつ、水中での溶解性さらには生物学的利用能を高める。

【0005】

Journal Acta Poloniae, Pharmaceutica (1995), Vol. 52, No 5, S. 379-386および(1996), Vol. 53, No 3, S. 193-196中において、“混練”または“

加熱”方法による、補酵素Q10と種々のシクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体との複合化が記載されている。ここで示された補酵素Q10との γ -シクロデキストリン複合体を製造するための方法は、生産規模において、種々の欠点を示す。

【0006】

生産規模で“混練”方法を用いる場合には、まず長時間に亘って沈殿を攪拌した後、複合化のための補酵素Q10の不可欠な分布が保証される。“加熱”方法の場合には、164時間に亘って333kで、密閉容器中で材料が保持される。経済的理由から、 γ -シクロデキストリン／補酵素Q10複合体を製造するためのこれらの方法は、生産規模では使用することができない。

【0007】

本発明の課題は、従来技術の欠点を示すことなく、迅速かつ簡便に、 γ -シクロデキストリン／補酵素Q10複合体を得ることができる処理方法を提供することである。

【0008】

この課題は、 γ -シクロデキストリンと補酵素Q10との混合物を、ホモジナイズおよびエネルギー入力によって処理することで解決される。

【0009】

特に、本発明による方法では、 γ -シクロデキストリンと補酵素Q10との水性混合物を使用する。

【0010】

この方法は、たとえば、濃縮された水性 γ -CD-溶液から出発し、これに補酵素Q10を添加する。しかしながら、同様に、最初に水性補酵素Q10懸濁液を製造し、その後に前記 γ -CDを添加することも可能である。

【0011】

この混合物は、好ましくは10～30質量%の γ -CD濃度を含有する。特に好ましくは、16～25質量%のCD-濃度である。

【0012】

補酵素Q10と γ -CDとの質量比は、好ましくは1：3.5～1：100、

特に好ましくは1:3.5~1:8、殊に好ましくは1:1~1:6である。

【0013】

ホモジナイズは、たとえば、ウルトラターラックス、超音波装置、高圧ホモジナイザー、ボールミルまたは他のホモジナイズするための常用の装置を用いておこなわれる。

【0014】

これらは、有利には、同時にマイクロ領域でのエネルギー入力を保証するこのような装置を用いて実施する。好ましくは、たとえば、超音波発生装置またはボールミルを用いる。

【0015】

エネルギー入力は、たとえば、水相かまたは γ -シクロデキストリンと補酵素Q10との混合物を、ホモジナイズ前かまたはホモジナイズ中に加熱することによっておこなわれてもよい。

【0016】

しかしながら、たとえば、ホモジナイズの際に超音波装置によってかまたはボールミル中で同様に生じる熱を単に利用することも可能であり、一般には十分かつ好ましい。

【0017】

したがって、有利には、エネルギー入力を、ホモジナイズを同時に生じさせる装置を用いておこなう。

【0018】

特に有利は、複合化はボールミル中でおこなわれてもよく、この場合、これは、同時に補酵素Q10粒子の超微粉化によって、さらにこれら粒子の局所的な融合が生じてもよく、その際、引き続いて、溶解された γ -CDとの複合体が形成されることが示された。

【0019】

ホモジナイズおよびエネルギー入力を、たとえば、ボールミルを使用することによって同時におこなうことが特に好ましい。

【0020】

たとえば、補酵素Q10および γ -CD/ γ -CD溶液を、一つのボールミル中に装入し、かつ、25℃で窒素下で10～60分に亘って混合する。

【0021】

ボールミルの運動エネルギーは、さらに補酵素Q10粒子を衝突させながら超微粉碎する。これらのエネルギーの一部分は熱に変換され、これは、微細環境中に存在するQ10粒子を局所的に溶解する。これらは、その後に、包囲されたCDで複合化される。

【0022】

本発明による方法は、好ましくは、10～80℃の温度でおこなわれる。

【0023】

特に好ましくは、15～40℃であり、殊に好ましくは約25℃でおこなわれる。

【0024】

ホモジナイズの時間は、温度、攪拌速度およびボールミルの形状に依存する。原則として、混合時間は1～60分で十分である。

【0025】

複合化は、一般には常圧下でおこなう。これは、他の圧力条件での常法で使用するべき装置（たとえば、高圧ホモジナイザー）使用下で方法を実施する場合にはもちろん相当しない。このような装置の使用下での方法の場合には、そのつど装置に関しての常用の圧力条件を使用するようにする。

【0026】

好ましくは、保護ガス雰囲気（窒素またはアルゴン）下で複合体化をおこなう。

【0027】

複合体は、直接的に、反応混合物の形で使用することができる。

【0028】

しかしながら、好ましくは、濾過、遠心分離、乾燥、粉碎、篩い分け、分級、顆粒化、錠剤化に応じて、そのつど、常用の処理方法で単離し、安定した粉末を精製する。

【0029】

補酵素Q10/γ-CD複合体を乾燥させる場合には、たとえば、乾燥炉中で55℃で12時間に亘って実施してもよく、かつ、乾燥に引き続いて粉碎してもよい。

【0030】

以下の例は、本発明を詳細に説明するものである。

【0031】

例1：

γ-CD 18g (Wacker Chemie社, Muenchenでは、Cavamaxの名称下で商業的に入手可能である)を、Netzsch社からのボールミル PE75中で、酸化ジルコニウムからなる直径0.4mmの粉碎媒体と一緒に、水72ml中に装入し、かつ、1000rpmで、室温で、30秒に亘って再懸濁した。その後、補酵素Q10粉末 4.5g (Eurotech GmbH社から入手可能である)を加え、かつ、1200UPMで、室温で15分間に亘ってさらに混合した。

【0032】

酸化ジルコニウム粉碎媒体を篩いを用いて分離した後に、材料を、55℃で乾燥炉中で乾燥させた。このようにして得られた含水量 約6%を有する白色粉末は、補酵素Q10 22%を含んでいた。

【0033】

例2：

γ-CD 15gを、水75ml中に70℃で溶解させた。この溶液に、ジエチルエーテル6ml中の補酵素Q10 3gを装入し、引き続いて、IKA ウルトラターラックスT75で、10000rpmで、30秒に亘ってホモジナイズした。この混合物を、マグネット式攪拌器上で、30分以内に室温に冷却した。引き続いて、材料を55℃で、乾燥炉中で乾燥させた。

【0034】

このようにして得られた、含水量 約6%を有する白色粉末は、補酵素Q10 20%を含んでいた。

【0035】

例3：

補酵素Q10 6gを、水60ml中に70℃で、ウルトラターラックスを用いてホモジナイズした。ホモジネートに、 γ -CD 26gを含む70℃に加熱した水溶液を装入した。引き続いて、この混合物を、IKAウルトラターラックスT50で、10000rpmで、30秒に亘ってホモジネートした。この混合物を、マグネット式攪拌器上で攪拌することによって30秒以内に室温に冷却した。その後、材料を、乾燥炉中で55℃で乾燥させた。含水量 約6%を有する白色粉末は、補酵素Q10 25%を含んでいた。

【手続補正書】

【提出日】平成14年7月24日(2002.7.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項4】 補酵素Q10と γ -シクロデキストリンとの質量比が1：1～1：100である、請求項1から3までのいずれか1項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

補酵素Q10と γ -CDとの質量比は、好ましくは1：1～1：100、特に好ましくは1：1～1：8、殊に好ましくは1：1～1：6である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

to National Application No.
PCT/EP 01/00305

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/48 C08B37/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C08B A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 875 240 A (BEIERSDORF AKTIENGESELLSCHAFT) 4 November 1998 (1998-11-04) page 8, line 3 - page 11, line 26 page 14, line 35 - line 52	1-10
A	MOTWANI, M. UND ZATZ, J.L.: "Applications of cyclodextrins in skin products" COSMETICS AND TOILETRIES, vol. 112, no. 7, July 1997 (1997-07), pages 39-47, XP000984079 the whole document -/-	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document detailing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 March 2001		Date of mailing of the international search report 14/03/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Donath, C

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/00305

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LOUKAS, Y.L. ET AL.: "Novel liposome-based multicomponent systems for the protection of photolabile agents" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 117, no. 1, 1995, pages 85-94, XP000986334 the whole document	1-10
A	MATSUBARA, K. ET AL.: "Controlled release of the LHRH agonist buserelin acetate from injectable suspensions containing triacetylated cyclodextrins in an oil vehicle" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 31, no. 2, 1994, pages 173-180, XP000458317 the whole document	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/00305

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0875240 A	04-11-1998	DE 19718318 A	05-11-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	タームド (参考)
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	
9/00		9/00	
39/06		39/06	
43/00	1 0 7	43/00	1 0 7
C 0 7 C 46/10		C 0 7 C 46/10	
50/28		50/28	
F ターム (参考)	4C076 CC11 CC21 CC26 CC29 CC40 CC47 EE39 EE59 FF23 FF36 FF37 FF63 4C083 AC211 AD251 CC01 FF01 4C206 AA04 CB27 MA02 MA05 NA02 NA03 ZA21 ZA36 ZA70 ZC37 4H006 AA02 AC93 BA91 BB31 BC10 BC19 BC30 BC31		